



新規腎性貧血治療薬ロキサデュスタットの薬物相互作用試験と母集団薬物動態解析の融合による戦略的DDI評価

著者	柴田 智久
発行年	2020
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2019
報告番号	12102甲第9488号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00160801

氏名	柴田 智久			
学位の種類	博 士（ 生物科学 ）			
学位記番号	博 甲 第 9 4 8 8 号			
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 2 5 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	生命環境科学研究科			
学位論文題目	新規腎性貧血治療薬ロキサデュスタットの薬物相互作用試験と母集団薬物動態解析の融合による戦略的DDI評価			
主査	筑波大学教授	理学博士	繁森 英幸	
副査	筑波大学教授	博士（農学）	臼井 健郎	
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	内海 真生	
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	山田 小須弥	

論 文 の 要 旨

本論文で著者は、新規腎性貧血治療薬ロキサデュスタットの薬物相互作用試験を行い、その結果に基づき本化合物の母集団薬物動態解析の融合による戦略的薬物相互作用（DDI）評価について論述している。医薬品の DDI を定量的に予測する方法には臨床試験の実施の他に母集団薬物動態（PPK）解析があるが、臨床試験では頑健性の高いデータが得られる一方で健康被験者へ治験薬を投与する必要があるという短所がある。PPK 解析はデータの頑健性は臨床試験に劣る一方で安全性やコストの観点で有用性が高い。この長所・短所を把握し、開発段階に応じて臨床試験と PPK 解析を相補的に実施することが戦略的な医薬品開発に繋がると考えられる。ロキサデュスタットは、透析施行中の腎性貧血の治療薬として、2019 年 9 月に日本で初めて製造販売承認取得された HIF-PH 阻害薬である。

まず著者は、ロキサデュスタットの薬物相互作用試験のうち、2つの DDI 試験（①球形吸着炭（クレメジン®）との併用②炭酸ランタン水和物との併用）を実施した。①球形吸着炭は保存期 CKD 治療に用いられる薬剤であり、尿毒症毒素及びその前駆体と消化管内で吸着することによってこれらを便とともに排泄させる作用を持つ。そこで、ロキサデュスタットが球形吸着炭に吸着され体内への吸収量が減少する可能性が考えられたため、球形吸着炭がロキサデュスタットの薬物動態に与える影響について非高齢健康成人男性 34 例を対象とした非盲検、無作為化、クロスオーバーデザイン試験にて検討した結果、ロキサデュスタット単独投与と比較して球形吸着炭同時投与時で AUC および C_{max} がわずかに低下しただけであり、臨床的に意義のある影響でないことを見出した。②CKD の合併症の 1 つとして高リン血症が挙げられており、高リン血症の治

療には消化管内で食物に含まれるリンを吸着し体内への吸収を阻害するリン吸着薬が用いられている。ロキサデュスタットと同剤を併用するとロキサデュスタットが吸着され体内への吸収量が減少する可能性が考えられたため、炭酸ランタン水和物がロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす影響について、非高齢健康成人男性 18 例を対象に非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバーデザインで検討した結果、ロキサデュスタット単独投与と比較して炭酸ランタン水和物同時投与時で AUC および C_{max} が少し低下しただけで臨床的に意義のある影響はないことを見出した。したがって、これらの臨床試験から、CKD の合併症治療に広く用いられる吸着炭、炭酸ランタン水和物とロキサデュスタットを同時投与できることを示した。このことは、CKD や高リン血症の治療を受けている腎性貧血患者にとって、ロキサデュスタットの利便性が向上したことを提示したものである。

次に筆者は、ロキサデュスタットの後期臨床開発における患者の薬物濃度データを用いて PPK 解析を実施し、ロキサデュスタットの薬物動態に対する併用薬の影響を評価した。この結果、炭酸ランタン及び球形吸着炭の併用によるバイオアベイラビリティへの影響は限定的であることを見出した。さらに、ロキサデュスタットの臨床開発において実施した PPK 解析と DDI 試験に着目し、DDI 試験結果と PPK 解析結果の関連性と、それぞれの結果を臨床開発計画へ活用する方法を実例から考察している。

審 査 の 要 旨

著者は、新規腎性貧血治療薬ロキサデュスタットの薬物相互作用試験を行い、その結果に基づき本化合物の母集団薬物動態解析の融合による戦略的薬物相互作用（DDI）評価を行うことで、従来よりも少ない例数および短い期間で臨床試験目的を達成している。よって、DDI の予測は医薬品を服用する患者の安全性や利便性を向上させるとともに、医薬品開発の成功確率を上げることにもつながると考えられる。DDI 試験結果や PPK 解析結果それぞれについては多くの報告があるが、本研究のように吸収過程の DDI に着目しその開発戦略を体系的に評価した報告はないことから、今後の医薬品開発や産業科学の発展に貢献できるものと期待される。したがって、本研究成果は医薬品研究開発における臨床試験の向上に大いに寄与するものと思われる。

令和 2 年 1 月 21 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。